

REC'D 22 DEC 2004

WIPO PCT

PCT/KR 2004/002954

RO/KR 15.11.2004

KRO4/2954



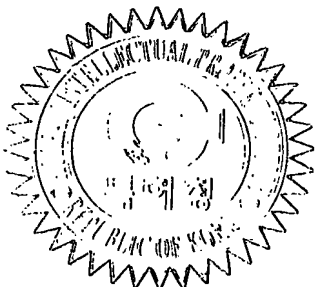
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0080494
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 11월 14일
Date of Application NOV 14, 2003

출원인 : 한미약품 주식회사
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.



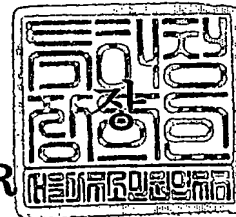
2004 년 09 월 15 일

특

허

청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

| | |
|------------|--|
| 【서류명】 | 특허출원서 |
| 【권리구분】 | 특허 |
| 【수신처】 | 특허청장 |
| 【제출일자】 | 2003.11.14 |
| 【발명의 명칭】 | 랄록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염 |
| 【발명의 영문명칭】 | MUTUAL SALTS OF RALOXIFENE AND BISPHOSPHONATES |
| 【출원인】 | |
| 【명칭】 | 한미약품 주식회사 |
| 【출원인코드】 | 1-1998-004411-2 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 이현실 |
| 【대리인코드】 | 9-1999-000366-5 |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-056327-8 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 장성구 |
| 【대리인코드】 | 9-1998-000514-8 |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-023919-6 |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 하태희 |
| 【성명의 영문표기】 | HA,Tae Hee |
| 【주민등록번호】 | 700425-1318818 |
| 【우편번호】 | 442-727 |
| 【주소】 | 경기도 수원시 팔달구 영통동 964-5 신나무실 512-1504 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 김원정 |
| 【성명의 영문표기】 | KIM,Won Jeoung |
| 【주민등록번호】 | 760301-1448819 |
| 【우편번호】 | 442-170 |
| 【주소】 | 경기도 수원시 팔달구 남수동 11-211 |
| 【국적】 | KR |

【발명자】

【성명의 국문표기】 윤상민
【성명의 영문표기】 YUN, Sangmin
【주민등록번호】 681115-1912025
【우편번호】 463-700
【주소】 경기도 성남시 분당구 구미동 213 금강아파트 1103동 302호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김철경
【성명의 영문표기】 KIM, Cheol Kyung
【주민등록번호】 620216-1031220
【우편번호】 472-900
【주소】 경기도 남양주시 와부읍 덕소리 111-1 주공2차아파트 201동 402호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김한경
【성명의 영문표기】 KIM, Han Kyong
【주민등록번호】 600702-1810112
【우편번호】 449-825
【주소】 경기도 용인시 양지면 제일리 180-22
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 서귀현
【성명의 영문표기】 SUH, Kwee-Hyun
【주민등록번호】 620810-1543111
【우편번호】 442-373
【주소】 경기도 수원시 팔달구 매탄3동 1258 그린빌 101-204
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이관순
【성명의 영문표기】 LEE, Gwan Sun
【주민등록번호】 600110-1471553

【우편번호】 138-130

【주소】 서울특별시 송파구 오금동 우창아파트 3동 404호

【국적】 KR

【심사청구】 청구

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
이현실 (인) 대리인
장성구 (인)

【수수료】

| | | |
|----------|------|-----------|
| 【기본출원료】 | 20 면 | 29,000 원 |
| 【가산출원료】 | 14 면 | 14,000 원 |
| 【우선권주장료】 | 0 건 | 0 원 |
| 【심사청구료】 | 14 항 | 557,000 원 |
| 【합계】 | | 600,000 원 |

【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 랄록시펜(raloxifene)과 비스포스포네이트(bisphosphonate)의 상호 염(mutual salt), 이의 제조방법, 및 이를 함유하는, 골다공증, 고칼슘혈증 및 과지방혈증의 예방 또는 치료를 위한 제약학적 조성물에 관한 것이다.

【대표도】

도 1

【명세서】**【발명의 명칭】**

랄록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염{MUTUAL SALTS OF RALOXIFENE AND BISPHOSPHONATES}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 랄록시펜과 알렌드로네이트의 상호 염(오수화물)에 대한 분말 X-선 회절분광도(Powder X-ray Diffraction Spectrum)를 나타낸 것이고,

도 2는 본 발명에 따른 랄록시펜과 리세드로네이트의 상호 염(삼수화물)에 대한 분말 X-선 회절분광도를 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<3> 본 발명은 랄록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염, 이의 제조방법, 및 이를 함유하는, 골다공증, 고칼슘혈증 및 과지방혈증의 예방 또는 치료를 위한 제약학적 조성물에 관한 것이다

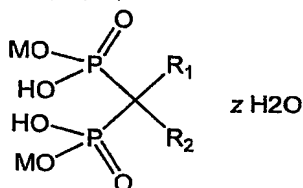
<4> 골다공증(osteoporosis)은 골의 대사성 질환으로 단위 체적 당 골의 질량이 감소하고, 골의 미세구조에 변화가 일어나 인체에 대한 지지체의 역할을 하는 골이 쉽게 부러지는 심각한 질환이다. 골다공증은 선천성, 폐경기 후, 갑상선 기능항진, 부갑상선 기능항진, 만성신부전, 부신피질 호르몬 투여 등 다양한 원인에 의해 발생되며, 가장 흔한 유형은 폐경기 이후 여성에

게서 발생하는 것으로, 에스트로젠(estrogen) 결핍에 의해 조골세포에 의한 골의 생성보다 파골세포에 의한 골의 흡수(resorption)가 크게 증가하여 골소주(bone trabecular)의 부분에서 골의 질량, 즉 골무기질밀도(골밀도, bone mineral density, BMD)가 크게 감소하여 발병한다.

<5> 미국의 경우, 인구의 10%에 해당하는 2천 5백만명이 골다공증 환자로 조사되고 있으며, 매년 25만명 이상이 골다공증으로 인한 골반 등의 골절로 고생하고 있고, 이중 12% 정도가 이로 인해 2년 이내에 사망하며, 30% 정도가 지속적인 치료가 필요한 상태이다. 이처럼 골다공증은 치사율이 높을 뿐 아니라 삶의 질을 격감시키며 가정과 사회에 커다란 비용부담을 안겨주는 질병이다.

<6> 골다공증을 치료하기 위하여 골흡수를 억제하는 하기 화학식 2로 표시되는 비스포스포네이트 계열의 약물이 임상에서 사용되어 왔다. 현재 시판되고 있는 대표적인 비스포스포네이트계 약물로는 상품명인 포사맥스(Fosamax)인 알렌드로네이트(Alendronate)(미국특허 제 4,621,077호)가 있으며, 이외에도 에티드로네이트(Etidronate), 클로드로네이트(Clodronate), 파미드로네이트(Pamidronate), 티루드로네이트(Tiludronate), 리세트로네이트(Risedronate), 인카드로네이트(Incadronate) 등이 있다.

<7> 【화학식 2】



<8> 상기 식에서,

<9> R₁은 클로로, 메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 4-아미노부틸, 4-클로로페닐티오, 2-(N-메틸-N-n-펜틸)아미노에틸, 3-피리딜메틸, 시클로헥틸아미노, (1-이미다졸릴)메틸 또는 1-피롤리딘에틸기이고; R₂는 수소, 클로로 또는 히드록시기이고; M은 수소 또는 나트륨이며; z는 임의의 수이다.

10> 그러나, 비스포스포네이트 계열의 약물은 골의 생성속도에도 영향을 주어 정상적인 골대사 회전에 악영향을 미치는 것으로 알려져 있고, 복용법이 매우 불편하고 난해할 뿐만 아니라 저칼슘혈증을 비롯한 식도염 및 식도궤양과 같은 부작용을 야기할 수 있다.

11> 비스포스포네이트계 골다공증 치료제의 이러한 문제점을 해소하고, 치료효능을 증진시키기 위하여 많은 연구가 진행되어 왔는데, 예를 들어 알렌드로네이트와 에스트로겐을 병용투여하거나(문헌[Lindays 등, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3076-3081 (1999)]) 또는 에티드로네이트와 에스트로겐을 병용투여하여(문헌[Wimalawansa, *Am. J. Med.* 104, 219-226 (1998)]) 골밀도를 개선시킬 수 있었다.

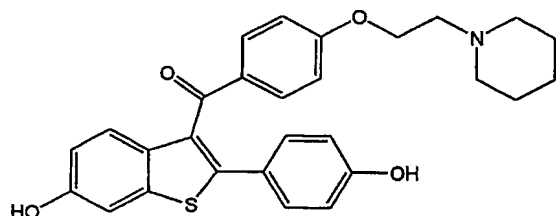
12> 국제특허공개 WO 01/28564호에 기재된 바에 따르면, 알렌드로네이트와 칼시트리올(calcitriol)의 복합조성물을 사용하여 알렌드로네이트의 골생성 방해작용을 낮추고 부작용을 완화시킬 수 있었고, 유럽특허공개 제693,285호는 비스포스포네이트 화합물을 몇몇 트리아릴에틸렌 유도체, 페닐인돌 유도체, 벤조티오펜 유도체, 디하이드로나프탈렌 유도체 또는 벤조푸란 유도체와 병용투여하는 방법을 제시하고 있다.

13> 그러나, 에스트로겐 또는 칼시트리올과 비스포스포네이트의 병용요법 및 복합제 요법은 비스포스포네이트의 부작용을 완화시키고 골손실을 억제하는 효과를 가져오지만, 에스트로겐은 자궁암 및 유방암을, 칼시트리올은 혈액응고, 심장박동 유지, 신경근육 및 대사활동 개시, 및

신장의 분비기능 등과 같은 다양한 생리적 기능에 영향을 미치는 고칼슘혈증을 야기할 수 있다

<14> 한편, 미국특허 제5,547,117호, 미국특허 제5,478,847호 및 국제특허공개 WO 96/023501 호에는 하기 화학식 3과 같은 탈록시펜(raloxifene)이 골다공증의 치료효과와 더불어, 혈청의 지질농도를 감소시켜 많은 심혈관계 질환을 예방하거나 감소시킬 수 있고, 혈청의 칼슘농도를 저하시켜 고칼슘혈증과 같은 질환을 치유할 수 있다고 기재되어 있다. 탈록시펜은 현재 그의 염산 염으로서 에비스타(Evista)라는 상품명으로 시판되어 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방에 사용되고 있다.

<15> 【화학식 3】



<16> 상기한 효과 이외에도, 탈록시펜은 에스트로겐 의존성 유방종양의 성장을 억제하는 효과가 있고(미국특허 제4,133,814호), 항-에스트로겐 및 항-안드로겐 효능에 따른 유방암, 섬유낭포증(fibrocystic disease), 전립선암 또는 양성전립선 비대증(benign prostatic hypertrophy) 등의 치료에 이용될 수 있는 것으로 알려져 있다(미국특허 제4,418,068호). 이러한 작용은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)가 골 조직 및 혈청 콜레스테롤에 대해서는 에스트로겐과 같은 작용제(agonist)로서의 효과를 발휘하면서, 유방 및 자궁조직에서는 길항제(antagonist)로서 작용하기 때문이며, 탈록시펜은 에스트로겐과 같은 부작용을 야기하지 않는다.

- <17> 조넬(Johnell) 등은 골다공증을 가진 폐경 후 여성에 대해서 칼록시펜과 알렌드로네이트의 병용투여에 따른 골밀도 증가의 시너지 상승효과를 연구하였다(문헌[*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 985-992 (2002)]). 또한, 국제특허공개 WO 02/07733호에는 골밀도를 증가시키기 위한 칼록시펜과 비스포스포네이트의 병용투여가 개시되어 있다.
- <18> 칼록시펜과 비스포스포네이트의 병용투여는 칼록시펜 단독 및 비스포스포네이트(예를 들어, 알렌드로네이트) 단독으로 투여한 경우보다 골밀도 증가 및 골다공증과 연계된 여러 가지 생화학적 지표에 있어서 충분히 만족스러운 결과를 보여주고 있지만, 임상 의사를 통해 두 가지 약물의 처방에 따른 치료부담을 가중시키며, 두 약물을 함께 복용해야하는 불편함이 있다.
- <19> 따라서, 간편한 복용으로 선택적 에스트로겐 수용체 조절제인 칼록시펜과 강한 골흡수 저해제인 비스포스포네이트 각각의 약리적 효과 및 특성을 충분히 발휘하면서 부작용을 완화시켜 환자의 순응도를 증진시킬 수 있는 방법의 개발이 절실히 요구된다.

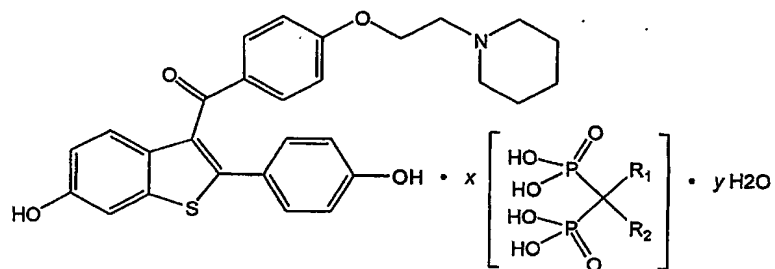
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <20> 본 발명은 골밀도의 증가, 혈중 칼슘량의 조절 및 혈청 콜레스테롤의 저하에 있어서 칼록시펜 및 비스포스포네이트 두 약물의 시너지 효과 내지는 상호보완적 효과를 발휘할 수 있도록, 칼록시펜과 비스포스포네이트를 화학적으로 결합시켜 제조한 칼록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염, 이의 제조방법, 및 이를 함유하는 제약학적 조성물을 제공하는 데 그 목적이 있다.

【발명의 구성 및 작용】

<21> 상기 목적에 따라 본 발명은, 하기 화학식 1로 표시되는 칼록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염을 제공한다:

<22> 【화학식 1】



<23> 상기 식에서,

<24> R₁은 i) NR₃R₄, OH, 할로젠, C₁-C₆의 알킬티오, 페닐, 임의로 치환된 C₁-C₇의 시클로알킬(이때, 치환체는 NR₃R₄ 또는 OH이다), 이미다졸릴, 피리딜 및 이미다조피리딜 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기; ii) NR₃R₄, OH, 할로젠, C₁-C₆의 알킬티오, 페닐, 몰포린 및 피리딜 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 시클로알킬기; iii) NR₃R₄; iv) 할로젠; v) NR₃R₄, OH, 할로젠 및 페닐 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬티오; 또는 vi) 할로젠, 니트로, C₁-C₆의 알킬, C₁-C₆의 알콕시, 트리플루오로메틸, CONR₃R₄ 및 CO₂H 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 페닐티오기이고,

<25> R₂는 수소, OH 또는 할로젠이며,

26> R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆의 알킬기 또는 C₁-C₆의 시클로알킬기이고, 이때 R₃ 및 R₄는 임의로 질소 또는 산소를 포함하면서 서로 연결되어 5 내지 7각의 환을 형성할 수 있고,

27) x 는 0.5 또는 1이고.

<28> y는 0, 또는 1 내지 10의 수이다.

<29> 상기 화학식 1에서 바람직하게는, R_1 은 NR_3R_4 , 이미다졸릴 및 피리딜 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환된 C_1-C_6 의 알킬기; NR_3R_4 ; 할로젠; 또는 할로젠으로 치환된 페닐티오기이고, y는 0, 또는 1 내지 7의 수이다.

<30> 더욱 바람직하게는, 화학식 1의 포스포네이트가 1-히드록시에틸리덴 비스포스포산(에티드로네이트), 디클로로메틸리덴 비스포스포산(클로드로네이트), 3-아미노-1-히드록시프로필리덴 비스포스포산(파미드로네이트), 4-아미노-1-히드록시부틸리덴 비스포스포산(알렌드로네이트), 4-클로로페닐티오메틸리덴 비스포스포산(틸루드로네이트), 3-(N-메틸-N-n-펜틸)아미노-1-히드록시프로필리덴 비스포스포산(이반드로네이트), 1-히드록시-2-(3-피리딘닐)에틸리덴 비스포스포산(리세드로네이트), 시클로헥틸아미노메틸리덴 비스포스포산(인카드로네이트), 1-히드록시-2-(1-이미다졸릴)에틸리덴 비스포스포산(줄레드로네이트) 및 1-히드록시-3-(1-피롤리디닐)프로필리덴 비스포스포산 중에서 선택되며, 이중에서도 포스포네이트가 4-아미노-1-히드록시부틸리덴 비스포스포산(알렌드로네이트) 또는 1-히드록시-2-(3-피리딘닐)에틸리덴 비스포스포산(리세드로네이트)인 것이 바람직하다.

<31> 상기 화학식 1의 화합물 중에서 가장 바람직한 것은 탈록시펜과 에티드로네이트의 상호 염(탈록시펜·1/2에티드로네이트·5/2수화물), 탈록시펜과 파미드로네이트의 상호 염(탈록시펜·파미드로네이트·삼수화물), 탈록시펜과 알렌드로네이트의 상호 염(탈록시펜·알렌드로네이트·오수화물), 탈록시펜과 리세드로네이트의 상호 염의(탈록시펜·리세드로네이트·삼수화물), 탈록시펜과 인카드로네이트의 상호 염(탈록시펜·인카드로네이트·일수화물) 및 탈록시펜과 줄레드로네이트의 상호 염(탈록시펜·줄레드로네이트·사수화물)이며, 이중에서도 탈록시펜·알렌드로네이트·오수화물 및 탈록시펜·리세드로네이트·삼수화물이 바람직하다.

32> 상기 화학식 1의 랄록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염은 자체로서 다결정형 (polymorphism)을 가질 수 있고, 수화물의 상태에 따라 여러 가지의 특정한 결정형으로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명에서는 상기 화학식 1의 상호 염이 어떤 특정한 결정형으로 존재할 경우, 이러한 결정형으로 특징지어지는 상기 화학식 1의 상호 염을 포함한다. 예를 들어, 랄록시펜과 알렌드로네이트의 상호 염은 이수화물로서 분말 X-선회절분광도에서 표 1과 같은 회절 각(2θ , 2θ)을 가질 수 있다.

33> 【표 1】

| $2\theta(\pm 0.2)$ | d | $1/I_0$ | $2\theta(\pm 0.2)$ | d | $1/I_0$ |
|--------------------|------|---------|--------------------|-----|---------|
| 4.2 | 21.0 | 396 | 18.6 | 4.8 | 443 |
| 8.4 | 10.5 | 1000 | 19.4 | 4.6 | 421 |
| 9.4 | 9.4 | 397 | 19.8 | 4.5 | 581 |
| 9.7 | 9.1 | 900 | 20.5 | 4.3 | 308 |
| 10.8 | 8.2 | 247 | 20.8 | 4.2 | 349 |
| 13.3 | 6.6 | 281 | 21.2 | 4.2 | 354 |
| 13.8 | 6.4 | 406 | 21.6 | 4.1 | 562 |
| 16.7 | 5.3 | 265 | 25.5 | 3.5 | 225 |
| 18.3 | 4.8 | 251 | 26.9 | 3.3 | 238 |

34> 또한, 랄록시펜과 리세드로네이트의 상호 염은 삼수화물로서 분말 X-선회절분광도에서 표 2와 같은 회절각(2θ , 2θ)을 가질 수 있다.

35> 【표 2】

| $2\theta(^{\circ}2\theta)$ | d | I/I ₀ | $2\theta(^{\circ}2\theta)$ | d | I/I ₀ |
|----------------------------|------|------------------|----------------------------|-----|------------------|
| 6.8 | 13.0 | 351 | 20.3 | 4.4 | 756 |
| 10.3 | 8.6 | 835 | 20.9 | 4.2 | 786 |
| 12.3 | 7.2 | 251 | 21.2 | 4.2 | 643 |
| 12.9 | 6.8 | 943 | 26.0 | 3.4 | 666 |
| 15.2 | 5.8 | 298 | 26.7 | 3.3 | 539 |
| 16.5 | 5.4 | 1000 | 28.8 | 3.1 | 564 |
| 17.0 | 5.2 | 278 | 29.6 | 3.0 | 347 |
| 17.3 | 5.1 | 264 | 31.0 | 2.9 | 896 |
| 17.7 | 5.0 | 744 | | | |

36> 상기 표 1 및 표 2는 분말 X-선 회절분석도 스펙트럼에 나타난 특징적인 피크(peak) 중 $I/I_0 \geq 200$ 인 경우를 나타낸 것이며, "d"는 결정면간의 거리를, " I/I_0 "는 피크의 상대강도를 의미한다.

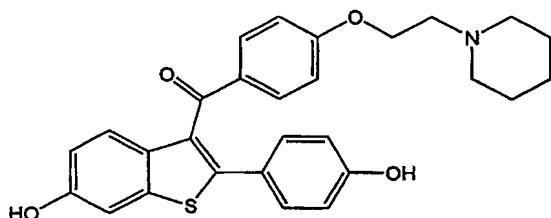
37> 본 발명에서 사용하는 용어 '비스포스폰산'과 용어 '비스포스포네이트'는 경우에 따라서 같은 의미로 사용할 수 있다는 것은 이 분야에 종사하는 자에게는 널리 알려진 사실이다. 따라서, 본원에서 특별한 경우를 제외하고 두 용어를 통상 같은 의미로 사용한다.

38> 또한, 본 발명에서는 상기 화학식 1의 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염의 제조방법을 제공한다.

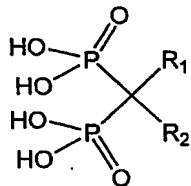
- 39> 구체적으로, 상기 화학식 1의 칼록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염은 하기 화학식 3으로 표시되는 칼록시펜 유리염기, 이의 수화물 또는 이의 용매화물과 하기 화학식 4로 표시되는 비스포스포산, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 적당한 반응 불활성 용매 중에 용해 또는 현탁시킨 후 반응시킴으로써 제조된다.

40> 화학식 3

41>



42> 【화학식 4】



- 43> 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 상기에서 정의한 바와 같다.

- 44> 본 발명의 반응에서는, 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 아세톤, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 아세토니트릴 및 N,N-디메틸포름아미드로부터 선택된 하나 이상의 용매를 사용할 수 있으며, 물을 단독으로 사용하거나, 아세톤, 메탄올 및 에탄올 중에서 선택된 유기용매와 물과의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다. 물과의 혼합 용매를 사용하는 경우, 물과 유기용매와의 혼합비율은 어떠한 것이라도 좋다.

- 45> 상기 방법에서 비스포스포산의 양은, 칼록시펜 1.0 몰당량에 대하여 1.0 내지 1.5 몰당량, 바람직하게는 1.0 내지 1.1 몰당량의 비율로 사용할 수 있다. 반응 온도는 실온 내지 용

매의 비등점이 적합하며, 반응은 0.5 내지 24시간, 바람직하게는 2 내지 12시간 동안 수행한다. 반응이 종결되면, 반응 용액의 온도를 0℃ 내지 실온으로 냉각하여 생성된 고체를 여과한다.

46> 생성된 결정은 감압하에 여과할 수 있고, 반응에 사용한 용매로 충분히 세척한다. 여과된 결정은 40 내지 70℃의 온도에서 대기압 또는 감압하에서 공기 및 질소와 같은 불활성 기체를 이용하여 건조시킨다.

47> 본 발명에 사용되는 탈록시펜은 문헌[*J. Med. Chem.* 27, 1057~1066(1986)], 미국특허 제4,418,068호, 제5,750,688호, 국제특허공개 WO 96/09045, WO 97/34888, WO 98/49156 및 WO 01/233069 등에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있고, 비스포스포산은 미국특허 제3,366,675호, 제3,404,178호, 제4,327,039호, 제4,621,077호, 제4,876,248호, 제4,927,814호, 제4,970,035호, 제4,939,130호 및 제5,583,122호 등에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

48> 이와 같이 제조된, 본 발명의 화학식 1의 상호 염은 효율적으로 골밀도를 증가시키고 혈중 칼슘량을 조절하며 혈청 콜레스테롤을 저하시킨다.

49> 따라서, 본 발명에서는 활성성분의 화학식 1의 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 골다공증, 고칼슘혈증 및 과지방혈증 예방 또는 치료용 제약학적 조성물을 제공한다.

50> 본 발명에 따른 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물에 있어서, 바람직한 투여 형태는 경구투여이며, 이러한 투여수단으로는 용액, 현탁액, 정제, 알약, 캡슐, 산제를 예로 들 수 있다.

- 51> 이러한 경구투여 조성물은 본 발명의 상호 염을 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제 등과 혼합한 다음 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 적합한 담체, 희석제 또는 부형제의 실례로는 전분, 당, 및 마니톨과 같은 부형제; 칼슘 포스페이트 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 증량제; 카르복시메틸 셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 알긴산염, 및 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제; 활석, 스테아린산 칼슘 및 마그네슘, 및 고상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제; 포비돈, 나트륨 크로스카멜로스, 및 크로스포비돈과 같은 붕해제; 폴리소르베이트, 세틸(cetyl) 알코올, 및 글리세롤 모노스테아레이트 등과 같은 계면활성제 등을 들 수 있다. 특정량의 활성 성분을 포함하는 다양한 제약학적 조성물을 공지된 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다(문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)]).
- 52> 본 발명의 제약학적 조성물에는 활성 성분인 화학식 1의 화합물이 조성물의 총중량을 기준으로 하여 0.1 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 70 중량%의 양으로 함유될 수 있다.
- 53> 유효 성분으로서 화학식 1의 화합물은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루에 0.1 내지 1,000 mg/kg(체중), 바람직하게는 1 내지 250 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구를 통해 투여할 수 있다.
- 54> 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 좀더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- 55> 제조예 1: [6-히드록시-2-(4-히드록시페닐)벤조[b]티엔-3-일][4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]메탄온(칼록시펜 유리염기)의 제조

56> 문헌[*J. Med. Chem.* 27, 1057~1066 (1986)] 등에 기재된 방법에 따라 제조한 6-히드록시-2-(4-히드록시페닐)벤조[b]티엔-3-일][4-[2-(1-피페리딘일)에톡시]페닐]메탄은 염산염(랄록시펜 염산염) 100g을 이소프로판올 700mL 및 물 200mL의 혼합용액에 가하고, 실온에서 1N-수산화나트륨 용액 약 200mL을 천천히 첨가하여 용액의 pH를 약 9.0으로 조정하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 생성된 고체를 여과하고, 이소프로판올 100mL와 물 100mL의 혼합용액으로 세척하고, 다시 물 200mL로 세척하였다. 60℃에서 건조하여 0.5 몰당량비의 이소프로판올 용매 화물로서 황색 고체상의 랄록시펜 유리염기 96g을 수득하였다.

57> 융점 125~130℃

58> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): δ 9.75(bs, 2H), 7.63(d, 2H), 7.32(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.15(d, 2H), 6.90(d, 2H), 6.84(d, 1H), 6.66(d, 2H), 4.05(t, 2H), 2.59(t, 2H), 2.35(m, 4H), 1.43(m, 4H), 1.33(m, 2H).

59> 제조예 2: 알렌드론산의 제조

30> 물 120mL에 알렌드로네이트 나트륨 삼수화물 10g(30.8mmol)을 넣고 45-50℃로 가열하여 용해시킨 후 진한 염산 3mL를 첨가하였다. 용액이 현탁상태로 전환되면서 고체가 생성되면, 에탄올 120mL를 첨가하고 상온에서 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에탄올로 세척한 다음, 50℃에서 건조하여 백색 고체상의 표제화합물 7.5g을 일수화물로 수득하였다.

31> 융점 238~241℃

32> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): δ 2.95(t, 2H), 1.94(m, 4H).

- 3> 상기 제조예 2와 유사하게, 또는 미국특허 제3,366,675호, 제3,404,178호, 제4,327,039호, 제4,621,077호, 제4,876,248호, 제4,927,814호, 제4,970,035호, 제4,939,130호 및 제5,583,122호 등에 기재된 방법에 따라 비스포스포산, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제조하였다.
- 4> 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염의 제조
- 5> 실시예 1: 탈록시펜과 알렌드로네이트의 상호 염
- 6> 6-히드록시-2-(4-히드록시페닐)벤조[b]티엔-3-일][4-[2-(1-피페리딘일)에톡시]페닐]메탄온(탈록시펜) 5.0g을 에탄올 75ml와 물 75ml의 혼합용액에 가하고 알렌드론산 3.2g을 첨가한 후, 상온에서 24시간 교반하였다. 생성된 상호 염을 여과하고 동일 혼합용매를 이용하여 세척한 다음, 40℃에서 건조하여 오수화물로서 표제화합물 6.5g을 미색의 고체로 수득하였다.
- 7> 수득된 화합물의 분말 X-선 회절분광도(Powder X-ray Diffraction Spectrum)를 도 1에 나타내었다.
- 38> 융점 230℃(분해, 130℃에서 탈수관찰)
- 39> 시차주사열량(DSC) 96.1℃, 128.2℃ 및 225℃에서 흡열
- 70> 수분함량(Karl-Fisher 측정기) 10.9% (오수화물의 이론치 11.1%)
- 71> 건조감량(LOD) 11.1%
- 72> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, \text{ppm})$: δ 7.63(t, 3H), 7.26(s, 1H), 6.72(m, 3H), 6.41(d, 2H), 6.32 (d, 2H), 3.97(bs, 2H), 3.26(bs, 4H), 2.94(bs, 2H), 2.74(t, 2H), 1.91(m, 4H) 1.62 ~1.58 (m, 5H), 1.31(m, 1H)

3> IR(KBr, cm^{-1}) : 3183.4, 2954.3, 2768.9, 1597.8, 1534.8, 1468.9, 1431.6, 1366.2, 1251.7, 1168.7, 1075.3, 1040.4, 907.5, 838.2, 829.6, 529.9.

4> 실시예 2: 탈록시펜과 파미드로네이트의 상호 염

5> 방법 (2-A)

6> 탈록시펜 1.0g을 95% 에탄올 20ml 용액에 가한 후, 파미드론산 0.6g을 첨가하고 상온에서 12시간 교반하였다. 생성된 상호 염을 여과하고 동일 혼합용매를 이용하여 세척한 다음, 40℃에서 12시간 훈풍 건조하여 삼수화물로서 표제화합물 1.5g을 미색의 고체로 수득하였다.

7> 융점 230℃

8> 수분함량(Karl-Fisher 측정기) 7.5%(삼수화물의 이론치 7.1%)

9> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, \text{ppm})$: δ 7.36(t, 3H), 7.18(s, 1H), 6.85(t, 3H), 6.54(d, 2H), 6.43 (d, 2H), 4.09(bs, 2H), 3.34(bs, 5H), 2.82(t, 2H), 2.24(m, 2H), 1.82-1.63(m, 5H), 1.38 (m, 1H)

30> IR(KBr, cm^{-1}) : 3226.0, 2951.9, 1645.6, 1599.2, 1468.7, 1423.3, 1252.7, 1168.9, 1063.5, 1040.4, 907.8, 835.8, 808.4, 530.3.

31> 방법 (2-B)

32> 용매로서 2-프로판올 10ml와 물 10ml의 혼합용액을 사용한 것을 제외하고는 상기 방법 (2-A)와 동일한 반응을 수행하여, 삼수화물로서 표제화합물 1.1g을 미색의 고체로 수득하였다.

83> 수분함량(Karl-Fisher 측정기) 7.4%

84> 융점 및 $^1\text{H-NMR}$ 데이터는 상기 방법 (2-A)의 결과와 동일하였다.

35> 방법 (2-C)

36> 용매로서 물 15ml을 사용한 것을 제외하고는 상기 방법 (2-A)와 동일한 반응을 수행하여, 삼수화물로서 표제화합물 0.98g을 미색의 고체로 수득하였다.

37> 수분함량(Karl-Fisher 측정기) 7.5%

38> 융점 및 $^1\text{H-NMR}$ 데이터는 상기 방법 (2-A)의 결과와 동일하였다.

39> 실시예 3: 랄록시펜과 리세드로네이트의 상호 염

30> 방법 (3-A)

31> 랄록시펜 1.0g을 물 20ml 용액에 첨가한 후 리세드론산 0.72g을 첨가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 생성된 상호 염을 여과한 후 동일 용매를 이용하여 세척하고 40℃에서 12시간 혼풍 건조하여 삼수화물로서 표제화합물 0.8g을 미색의 고체로 수득하였다.

32> 수득된 화합물의 분말 X-선 회절분광도(Powder X-ray Diffraction Spectrum)를 도 2에 나타내었다.

33> 융점 240℃

34> 수분함량(Karl-Fisher 측정기) 6.8%(삼수화물의 이론치 6.7%)

35> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, \text{ppm})$: δ 8.67(s, 1H), 8.51(d, 2H), 7.87(t, 1H), 7.49(d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.00(d, 2H), 6.87(d, 1H), 6.67(d, 2H), 6.53(d, 2H), 4.19(t, 2H), 3.38(m, 5H), 2.87(t, 2H), 1.83(m, 2H), 1.74(m, 3H), 1.35(m, 1H)

36> IR(KBr, cm^{-1}) : 2949.6, 1600.5, 1466.7, 1422.3, 1354.4, 1253.9, 1169.1, 1040.6, 907.7, 834.2, 767.3, 535.0.

7> 방법 (3-B)

- 8> 용매로서 물 15ml와 에탄올 15ml의 혼합용액을 사용한 것을 제외하고는 상기 방법 (3-A)와 동일한 반응을 수행하여, 삼수화물로서 표제화합물 0.90g을 미색의 고체로 수득하였다.
- 9> 융점 및 $^1\text{H-NMR}$ 데이터는 상기 방법 (3-A)의 결과와 동일하였다.

10> 실시예 4: 락록시펜과 헤미에티드로네이트의 상호 염

- 11> 락록시펜 5g을 에탄올 50ml와 물 50ml의 혼합용액에 가하고 에티드론산 2.47g을 첨가한 후 상온에서 24시간 교반하였다. 생성된 상호 염을 여과한 후 동일 혼합용매를 이용하여 세척하고 40°C 에서 12시간 혼풍 건조하여 5/2수화물로서 표제화합물 5.0g을 미색의 고체로 수득하였다.

- 12> 융점 220°C (분해, 170°C 에서 탈수관찰)

- 13> 수분함량(Kaal-Fisher 측정기) 7.5% (5/2수화물의 이론치 7.25%)

- 14> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): δ 7.84(d, 2H), 7.52(s, 1H), 7.43(d, 1H), 7.34(d, 2H), 7.11(d, 2H), 7.03(d, 2H), 6.85(d, 2H), 4.42(t, 2H), 3.20(m, 2H), 2.96(bs, 4H), 2.96(bs, 2H), 1.78(m, 4H), 1.54(m, 2H), 1.47(t, 1.5H).

15> 실시예 5: 락록시펜과 졸레드로네이트의 상호 염

- 16> 락록시펜 2.0g을 물 15ml와 에탄올 15ml의 혼합용액에 가하고 졸레드론산 1.0g을 첨가한 후 상온에서 24시간 교반하였다. 생성된 상호 염을 여과하고 동일 용매를 이용하여 세척한 다음, 40°C 에서 건조하여 사수화물로서 표제화합물 2.4g을 미색의 고체로 수득하였다.

7> 융점 235℃

8> 수분함량(Kaal-Fisher 측정기) 8.5%(사수화물의 이론치 8.81%)

9> $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, \text{ppm})$: δ 8.62(s, H), 7.40(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.21(m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.69(dd, 4H), 6.32(dd, 4H), 4.59(t, 2H), 3.95(t, 2H), 3.24(m, 4H), 2.72(m, 2H).

10> 실시예 6: 탈록시펜과 인카드로네이트의 상호 염

11> 탈록시펜 유리염기 1.0g을 95% 에탄올 25ml 용액에 가하고 인카드로산 0.73g을 첨가한 후 상온에서 24시간 교반하였다. 생성된 상호 염을 여과하고 동일 용매를 이용하여 세척한 다음, 40℃에서 건조하여 일수화물로서 표제화합물 1.2g을 미색의 고체로 수득하였다.

12> 융점 225℃

13> 수분함량(Kaal-Fisher 측정기) 2.4%(일수화물의 이론치 2.3%)

14> $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \text{ppm})$: δ 7.69(d, 2H), 7.35(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.17(d, 2H), 6.98(d, 2H), 6.86(d, 1H), 6.68(d, 2H), 4.38(t, 2H), 3.20(m, 4H), 2.12(m, 2H), 1.73 (m, 10H), 1.45(m, 9H), 1.33(m, 3H).

15> 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염 함유 제약학적 조성물의 제조

16> 실시예 7: 연질 또는 경질 캡셀제

17> 하기 표 3에 나타난 성분들을 사용하여 통상적인 방법에 따라 연질 또는 경질 캡셀제를 제조하였다.

8> 【표 3】

| 성 분 | 함 량 (mg/캡셀) |
|-------------------|-------------|
| 칼록시펜·알렌드로네이트·오수화물 | 30 |
| 락토오스 | 215 |
| 스테아린산 마그네슘 | 2 |
| 이산화규소 콜로이드 | 3 |
| 총 량 | 250 |

9> 실시예 8: 정제

10> 하기 표 4에 나타난 성분들을 사용하여 통상적인 방법에 따라 정제를 제조하였다.

11> 【표 4】

| 성 분 | 함 량 (mg/정제) |
|-------------------|-------------|
| 칼록시펜·알렌드로네이트·오수화물 | 30 |
| 락토오스 | 185 |
| 포비돈 | 10 |
| 나트륨 크로스카멜로스 | 5 |
| 폴리소르베이트 80 | 2 |
| 크로스포비돈 | 15 |
| 스테아린산 마그네슘 | 1 |
| 고상 폴리에틸렌 글리콜 | 1 |
| 소듐 라우릴설페이트 | 1 |
| 총 량 | 250 |

2> 실시예 9: 현탁액

3> 하기 표 5에 나타난 성분들을 사용하여 통상적인 방법에 따라 현탁액을 제조하였다.

4> 【표 5】

| 성 분 | 함 량 (mg/부피) |
|-------------------|-------------|
| 탈록시펜·알렌드로네이트·오수화물 | 100 |
| 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 | 50 |
| 시럽 | 2 |
| 향료 | 적량 |
| 색소 | 적량 |
| 정제수 가한 후의 총 량 | 5 ml |

5> 시험예: 생체에 미치는 효과 비교실험

6> 실시예 1에서 제조된 탈록시펜·알렌드로네이트·오수화물, 탈록시펜 염산염 단독 및 알렌드로네이트 단독을 사용하여 랫트에 경구 투여시 골무기질밀도, 골강도, 혈중 콜레스테롤 및 칼슘량에 미치는 효과를 비교하고자 다음과 같은 실험을 실시하였다.

7> 난소를 적출한 랫트(스프라그-다우리게 웅성 랫트(체중 145±20g, 7 주령)에게 해당 약물을 1일 1회 8주간 투여한 다음, 랫트의 대퇴골을 분리하여 골무기질밀도(BMD, bone mineral

density), 골을 부러뜨리는 최대 힘(maximum load)과 골의 강도(stiffness), 영상분석기(image analyzer)를 통한 골단(epiphysis) 부분의 골소주 면적(trabecular volume), 골간단(metaphysis) 부분의 골조직 면적(bone volume), 혈중 콜레스테롤 및 혈중 칼슘의 농도 등을 측정하여, 그 결과를 하기 표 6 및 표 7에 나타내었다.

28> 하기 표 6 및 표 7에서, Sham은 난소를 절제하지 않은 랫트에 위약으로서 1.5% 카복시메틸셀룰로오스를 투여한 군이고, OVX는 난소를 절제한 랫트에 위약으로서 1.5% 카복시메틸셀룰로오스를 투여한 군이고, T1, T2, T3 및 T4는 난소를 절제한 랫트에 대해 해당 약물을 해당 용량으로 1.5% 카복시메틸셀룰로오스에 용해시켜 투여한 군을 의미한다.

29>

【표 6】

| | | 약물투여 | | 골무기질밀도 | | 골강도 | | | 골소주면적 | | 골조직면적 | |
|--|------|----------------------------|------------------|----------------------------------|------------|---------------------|-------------------------|-------------------|----------------|------------|-----------------|------------|
| | | 종류 | 양 (mg/ kg) | BMD (mg /cm ²) | 상대적 밀도비 | Max. Load (N) | Stiffn ess(N /mm) | 상대적 골강도 비*5 | 면적 (%)*6 | 상대적 면적비 | 면적 (%)*7 | 상대적 면적비 |
| 난소 무절 제군 | Sham | 위약 | - | 198.22 ±11.54 | - | 94.40 ±8.90 | 117.92 ±34.8 | - | 29.36 ±3.31 | - | 98.70 ±1.02 | - |
| 난소 절제 군 | OVX | 위약 | - | 78.01 ±8.86 | 1.00 | 21.91 ±3.35 | 29.78 ±10.5 | 1.00 | 11.56 ±3.29 | 1.00 | 28.74 ±13.46 | 1.00 |
| | T1 | 알렌드로네이 트 | 1.0*1 | 92.57 ±5.64 | 1.19 | 19.22 ±2.14 | 19.02 ±3.86 | 0.88 | 20.27 ±7.76 | 1.75 | 56.46 ±17.93 | 1.96 |
| | T2 | 랄록시펜 염산염 | 1.9*2 | 91.09 ±6.98 | 1.17 | 30.00 ±3.24 | 33.07 ±9.55 | 1.37 | 11.25 ±2.57 | 0.97 | 75.96 ±17.61 | 2.64 |
| | T3 | 랄록시펜 염산염 | 5.6*3 | 93.76 ±6.22 | 1.20 | 32.09 ±4.37 | 38.64 ±15.2 | 1.46 | 15.15 ±4.08 | 1.31 | 65.56 ±15.33 | 2.28 |
| | T4 | 랄록시펜·알 렌드로네이트 · 오수화물 | 2.9*4 | 99.28 ±6.25 | 1.27 | 26.50 ±0.73 | 35.34 ±11.3 | 1.21 | 17.81 ±2.49 | 1.54 | 68.00 ±9.00 | 2.37 |
| *1: 알렌드로네이트로서 투여량이며, 임상사용량(10mg/성인, 약 60kg)의 약 1/6에 해당함. *2: 랄록시펜으로서 투여량 *3: 랄록시펜으로서 투여량이며, 임상사용량(55.7mg/성인, 약 60kg) 1/6에 해당함. *4: 랄록시펜-알렌드로네이트로서 투여량이며, 알렌드로네이트 1.0mg 및 랄록시펜 1.9mg에 상응하는 용량임(알렌드로네이트와 랄록시펜의 분자량비는 1.0/1.9). *5: Max. load를 기준으로 한 값 *6: (골소주면적)/골단면적 x 100(%) *7: (골조직면적)/골간단면적 x 100(%) | | | | | | | | | | | | |

【표 7】

| | | 약물투여 | | 혈중 총 콜레스테롤 | | 혈중 칼슘 | |
|------------|------|-----------------------|-------------------|---------------|------------|---------------|------------|
| | | 종류 | 양 (mg/kg) | 농도 (mg/dl) | 상대적 농도비 | 농도 (mg/dl) | 상대적 농도비 |
| 난소 무절제군 | Sham | 위약 | - | 86.26±18.52 | - | 10.00±0.41 | - |
| | OVX | 위약 | - | 105.22±23.53 | 1.00 | 9.40±0.20 | 1.00 |
| 난소 절제군 | T1 | 알렌드로네이트 | 1.0 ^{*1} | 98.387±17.23 | 0.93 | 6.15±0.39 | 0.65 |
| | T2 | 탈록시펜 염산염 | 1.9 ^{*2} | 41.40±9.71 | 0.39 | 9.20±0.33 | 0.98 |
| | T3 | 탈록시펜 염산염 | 5.6 ^{*3} | 40.83±14.2 | 0.39 | 9.42±0.23 | 1.00 |
| | T4 | 탈록시펜·알렌드로 네이트·오수화물 | 2.9 ^{*4} | 66.86±9.68 | 0.64 | 6.69±0.94 | 0.71 |

*1: 알렌드로네이트로서 투여량이며, 임상사용량(10mg/성인, 약 60kg)의 약 1/6에 해당함.
 *2: 탈록시펜으로서 투여량
 *3: 탈록시펜으로서 투여량이며, 임상사용량(55.7mg/성인, 약 60kg) 1/6에 해당함.
 *4: 탈록시펜-알렌드로네이트로서 투여량이며, 알렌드로네이트 1.0mg 및 탈록시펜 1.9mg에 상응하는
 용량임(알렌드로네이트와 탈록시펜의 분자량비는 1.0/1.9).

31> 상기 표 6 및 표 7에서 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 화합물인 탈록시펜과 알렌드로네이트의 상호 염은 탈록시펜 및 알렌드로네이트 각각을 단독으로 사용하는 경우에 비해 골밀도, 골강도, 골소주면적 및 골조직면적 등을 증가시키는 효과가 우수하고, 혈중 콜레스테롤 및 혈중 칼슘량의 조절에도 우수한 효과를 보여주고 있으며, 알렌드로네이트와 탈록시펜 각각에 대해 상호보완적인 효과를 나타내고 있다.

【발명의 효과】

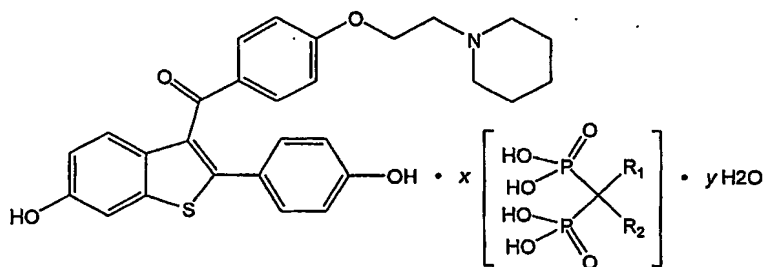
32> 본 발명에 따른 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염 및 이를 이용한 제약학적 조성물은 골밀도의 증가, 혈중 칼슘량의 조절 및 혈청 콜레스테롤의 저하 등의 효과에 있어서 탈록시펜 및 비스포스포네이트 두 약물의 시너지 효과 내지는 상호보완적 효과를 발휘하므로, 골다공증, 고칼슘혈증 및 과지방혈증의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 칼록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염:

화학식 1



상기 식에서,

R_1 은 i) NR_3R_4 , OH, 할로젠, C_1-C_6 의 알킬티오, 페닐, 임의로 치환된 C_1-C_7 의 시클로알킬(이때, 치환체는 NR_3R_4 또는 OH이다), 이미다졸릴, 피리딜 및 이미다조피리딜 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 의 알킬기; ii) NR_3R_4 , OH, 할로젠, C_1-C_6 의 알킬티오, 페닐, 몰포린 및 피리딜 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 의 시클로알킬기; iii) NR_3R_4 ; iv) 할로젠; v) NR_3R_4 , OH, 할로젠 및 페닐 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 의 알킬티오; 또는 vi) 할로젠, 니트로, C_1-C_6 의 알킬, C_1-C_6 의 알콕시, 트리플루오로메틸, $CONR_3R_4$ 및 CO_2H 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환되거나 치환되지 않은 페닐티오기이고,

R_2 는 수소, OH 또는 할로젠이며,

R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 의 알킬기 또는 C_1-C_6 의 시클로알킬기이고, 이때 R_3 및 R_4 는 임의로 질소 또는 산소를 포함하면서 서로 연결되어 5 내지 7각의 환을 형성할 수 있고,

x 는 0.5 또는 1이고,

y 는 0, 또는 1 내지 10의 수이다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

R_1 이 NR_3R_4 , 이미다졸릴 및 피리딜 중에서 선택된 하나 이상의 화합물로 치환된 C_1-C_6 의 알킬기; NR_3R_4 ; 할로젠; 또는 할로젠으로 치환된 페닐티오기이고, y 가 0, 또는 1 내지 7의 수인 것을 특징으로 하는, 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

포스포네이트가, 1-히드록시에틸리덴 비스포스폰산(에티드로네이트), 디클로로메틸리덴 비스포스폰산(클로드로네이트), 3-아미노-1-히드록시프로필리덴 비스포스폰산(파미드로네이트), 4-아미노-1-히드록시부틸리덴 비스포스폰산(알렌드로네이트), 4-클로로페닐티오메틸리덴 비스포스폰산(틸루드로네이트), 3-(N-메틸-N-n-펜틸)아미노-1-히드록시프로필리덴 비스포스폰산(이반드로네이트), 1-히드록시-2-(3-피리딘닐)에틸리덴 비스포스폰산(리세드로네이트), 시클로헥틸아미노메틸리덴 비스포스폰산(인카드로네이트), 1-히드록시-2-(1-이미다졸릴)에틸리덴 비스포스폰산(줄레드로네이트) 및 1-히드록시-3-(1-피롤리디닐)프로필리덴 비스포스폰산 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는, 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

탈록시펜·1/2에티드로네이트·5/2수화물, 탈록시펜·파미드로네이트·삼수화물, 탈록시펜·알렌드로네이트·오수화물, 탈록시펜·리세드로네이트·삼수화물, 탈록시펜·인카드로네이트·일수화물 및 탈록시펜·졸레드로네이트·사수화물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

탈록시펜·알렌드로네이트·오수화물인 것을 특징으로 하는, 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서,

X-선 회절분석에서 2θ 의 피크 값이 4.2 ± 0.2 , 8.4 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 13.3 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 14.2 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 18.3 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 19.4 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 25.5 ± 0.2 , 26.9 ± 0.2 인 것을 특징으로 하는, 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서,

탈록시펜·리세드로네이트·삼수화물인 것을 특징으로 하는, 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염.

【청구항 8】

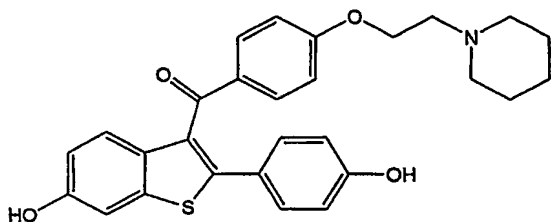
제 7 항에 있어서,

X-선 회절분석에서 2θ 의 피크 값이 6.8 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 28.8 ± 0.2 , 29.6 ± 0.2 , 31.0 ± 0.2 인 것을 특징으로 하는, 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염.

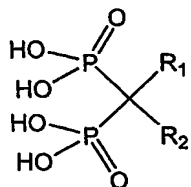
【청구항 9】

하기 화학식 3으로 표시되는 탈록시펜 유리염기, 이의 수화물 또는 이의 용매화물과 하기 화학식 4로 표시되는 비스포스포산, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 불활성 용매 중에서 반응시키는 것을 포함하는, 제 1 항의 화학식 1의 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염의 제조방법:

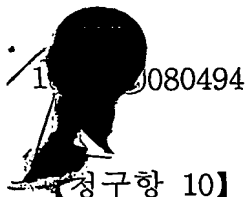
화학식 3



화학식 4



상기 식에서, R_1 및 R_2 는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.



출력 일자: 2004/9/17

【청구항 10】

제 9 항에 있어서,

불활성 용매가 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 아세톤, 테트라히드로푸란, 1,4-
디옥산, 아세토니트릴 및 N,N-디메틸포름아미드 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 11】

활성성분으로서 제 1 항의 화학식 1의 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염 및 약제학적으로
허용가능한 담체를 포함하는, 골다공증의 예방 또는 치료용 제약학적 조성물.

【청구항 12】

활성성분으로서 제 1 항의 화학식 1의 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염 및 약제학적으로
허용가능한 담체를 포함하는, 고칼슘혈증의 예방 또는 치료용 제약학적 조성물.

【청구항 13】

활성성분으로서 제 1 항의 화학식 1의 탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염 및 약제학적으로
허용가능한 담체를 포함하는, 과지방혈증의 예방 또는 치료용 제약학적 조성물.

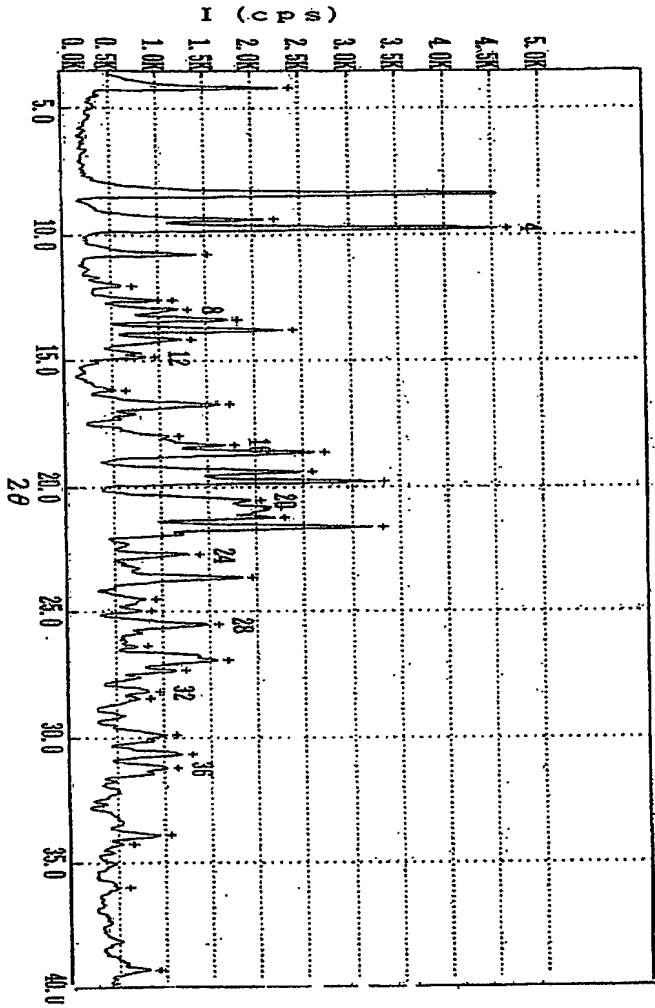
【청구항 14】

제 11 항 내지 제 13 항에 있어서,

탈록시펜과 비스포스포네이트의 상호 염을 0.1 내지 95 중량%의 양으로 포함하는 것을 특징으로
하는 제약학적 조성물.

【도면】

【도 1】



1-080494

출력 일자: 2004/9/17

